

(43) Date of publication of application: 11 . 03 . 97

A61N 1/30

(71) Applicant: **HISAMITSU PHARMACEUT CO
INC**

(72) Inventor: **MORI KENJI**
NAKAMURA KATSUHIRO

between a related conductor and a non-related conductor through a resistant body and thereby, the polarized potential is depolarized when the depolarizing circuit part is turned on.

COPYRIGHT: (C)1997,JPO

[illegible]

SOLUTION: Medication of a set amount of a drug is initiated by setting an active current value on a medication site by setting a standard voltage of a standard voltage generating part 4, and setting frequency of an oscillating circuit 6, a duty ratio, and electricity supplying duration of pulse voltage. Then, the active current value is measured by an electric current detecting circuit part 9, is electric current /voltage-converted by means of a voltage converting circuit part 10, the electric-current/voltage-converted active voltage value is inputted into a voltage control part 5, and feedback control is performed in the voltage control part 5. A depolarizing circuit part 8 detects the last/first transition of the pulse voltage which is outputted from the oscillating circuit part 6, and is turn on/off automatically, and electricity is discharged

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-66111

(43) 公開日 平成9年(1997)3月11日

(51) Int.Cl.⁸

A 6 1 N 1/30

識別記号

庁内整理番号

F I

A 6 1 N 1/30

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数6 F D (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願平7-248460

(22) 出願日 平成7年(1995)8月31日

(71) 出願人 000160522

久光製薬株式会社

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地

(72) 発明者 森 健二

茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久

光製薬株式会社筑波研究所内

(72) 発明者 中村 克宏

茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久

光製薬株式会社筑波研究所内

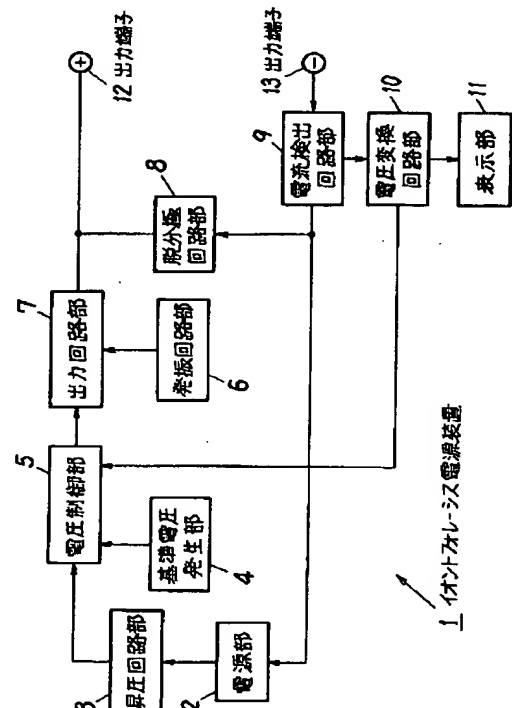
(74) 代理人 弁理士 榎本 一郎

(54) 【発明の名称】 イオントフォレーシス用電源装置及びその電流制御方法

(57) 【要約】

【目的】 本発明は、装置の構成が簡単で、皮膚や粘膜のインピーダンスの個体差の影響を低減し、一定量の生理活性物質を生体内に円滑に送達する薬理効果、安全性、信頼性及び量産性に優れたイオントフォレーシス用電源装置、及び、イオントフォレーシス用電源装置の電流制御方法を提供することを目的とする。

【構成】 関導子及び不関導子と、を備え、関導子と不関導子間の生体内にパルス電圧／電流を印加するパルス脱分極型のイオントフォレーシス用電源装置であって、パルス電圧／電流の印加時に関導子と不関導子との間に流れる印加電流値とパルス電圧／電流の休止時に関導子と不関導子とが短絡されて生体内に充電された電荷が放電される放電電流値との差を有効電流値として測定する電流検出部と、パルス電圧の振幅を可変にして有効電流値を制御するフィードバック制御部と、構成を有している。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 関導子及び不関導子と、を備え、前記関導子と前記不関導子間の生体内にパルス電圧／電流を印加するパルス脱分極型のイオントフォレーシス用電源装置であって、前記パルス電圧／電流の印加時に前記関導子と前記不関導子との間に流れる印加電流値と前記パルス電圧／電流の印加休止時に前記関導子と前記不関導子とが短絡されて前記生体内に充電された電荷が放電される放電電流値との差を有効電流値として測定する電流検出部と、前記パルス電圧の振幅を可変にして前記有効電流値を制御するフィードバック制御部と、を備えたことを特徴とするイオントフォレーシス用電源装置。

【請求項2】 前記電流検出部が、前記有効電流値を有効電圧値に変換し、前記フィードバック制御部が、前記有効電圧値により、前記パルス電圧／電流の振幅にフィードバック制御を行うことを特徴とする請求項1に記載のイオントフォレーシス用電源装置。

【請求項3】 前記電流検出部が、前記有効電流値が変換された前記有効電圧値を略一定値に平滑化する平滑化抵抗を備えたことを特徴とする請求項2に記載のイオントフォレーシス用電源装置。

【請求項4】 前記フィードバック制御部が、前記パルス電圧／電流のパルス周期又はパルスデューティ比を可変制御することを特徴とする請求項1乃至3の内いずれか1に記載のイオントフォレーシス用電源装置。

【請求項5】 前記関導子と前記不関導子との間に、前記パルス電圧／電流が印加休止時に抵抗体を介して短絡させる脱分極回路部を備えたことを特徴とする請求項1乃至4の内いずれか1に記載のイオントフォレーシス用電源装置。

【請求項6】 関導子及び不関導子と、を備え、前記関導子と前記不関導子間の生体内にパルス電圧／電流を印加するパルス脱分極型のイオントフォレーシス用電源装置の電流制御方法であって、前記パルス電圧／電流の印加時に前記関導子と前記不関導子との間に流れる印加電流値と前記パルス電圧／電流の印加休止時に前記関導子と前記不関導子とが短絡されて前記生体内に充電された電荷が放電される放電電流値との差を有効電流値として測定する有効電流測定ステップと、前記パルス電圧の振幅を可変にして前記有効電流値を制御するフィードバック制御ステップと、を備えたことを特徴とするイオントフォレーシス用電源装置の電流制御方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、経皮又は経粘膜から生理活性物質を安定に生体内へ送達するイオントフォレーシス用電源装置及びその電流制御方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 近年、皮膚や粘膜から生体内への薬物の

吸収促進方法として、電気駆動力を利用したイオントフォレーシスが研究されている。イオントフォレーシスは薬物貯蔵層を含む電極を有する関導子と薬物を含まない対電極を有する不関導子を皮膚又は粘膜に貼付し、両極間に通電し生体内への薬物の吸収を促進するものである。通電は皮膚や粘膜を含む回路全体の消費電力を一定にする定電流型通電や回路全体にかかる電圧を一定に保つ定電圧型通電があり、いずれかの方法で一定時間通電して行われている。通電方法としては、直流又はパルスを用いた通電方法が採用されている。以下に、皮膚の等価回路について説明する。図8は皮膚を電氣的に示す等価回路である。R1はオーム抵抗、R2は分極抵抗、Cは分極容量である。直流やパルスでは、通電初期に電流はオーム抵抗R1、分極抵抗R2を流れたり、分極容量Cに蓄積されるが、分極容量Cに電流が蓄積されると、その後電流はほとんどオーム抵抗R1しか流れなくなる。すなわち、負荷した電流とほぼ等しい電流が皮膚間を流れることとなる。皮膚間を流れる電流と薬物の透過量は比例関係にあるので、負荷した電流値から薬物の透過量のある程度予測することができる。しかし、分極容量Cに充電された場合、直流やパルスによる通電方法は、オーム抵抗R1に電流が集中するために皮膚や粘膜に対して電気刺激を生じるので高い電流を負荷することができず、薬物の投与量も制限されるという問題点を有していた。又、パルスを用いた方法で、パルスの有効印加時間を短くしてパルスのオフ時間を長くするようにパルスのデューティ比を設定することにより、分極容量Cに蓄えられた電荷を十分放電させる方法があるが、薬剤投与時間が長くかかり効果的に作用しないという問題点を有していた。そこで、電氣的刺激を改善し、薬物のスムーズな投与方法が種々検討されている。例えば、特公平2-45461号公報、特公平3-49589号公報、特公平4-1634号公報に示されるパルス脱分極通電方法がある。この通電方法は1パルスごとのパルス印加休止期に関導子と不関導子との間を短絡することにより分極容量Cに蓄積された電流を放電する。そのため、皮膚回路は初期の状態に戻り、次のパルス電流は再びオーム抵抗R1、分極抵抗R2、分極容量Cを流れる。このため、皮膚又は粘膜に対する電気刺激を減少することができる。この通電方法では、負荷した電流の一部が抵抗R1、R2を流れるが、残りの電流は皮膚又は粘膜の分極容量Cに充放電される。以下に、従来のイオントフォレーシス用電源装置を用いて皮膚にパルス脱分極通電した場合の電流測定について説明する。図9は従来の定電流制御型パルス脱分極型のイオントフォレーシス用電源装置における電流検出の測定模式図である。A1、A2は生体内に流れる電流を測定する電流計、SWはパルス脱分極を行うスイッチである。従来のパルス脱分極は電流計をA1又はA2のいずれかに配置して、通電時に流れる電流を測定していた。通電の際、分極容量

3

Cに蓄えられる電荷の電流値と、オーム抵抗R1、分極抵抗R2を流れる電流値の合計である負荷電流値（印加電流値）を測定していた。短絡時に、分極容量Cに蓄積された電荷が放電され、その電流はオーム抵抗R1、分極抵抗R2へ微量流れるものの、その殆どは電源側のスイッチSWを通して放電される。従来、この通電時に測定される負荷電流値により、生体内に流れる通電量を制御し、薬物送達量を制御していた。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながらこれら上記従来のパルス脱分極通電を用いたイオントフォレーシス用電源装置では、分極容量Cやオーム抵抗R1、分極抵抗R2は、個体ごとにばらつき、値が異なるためにパルス脱分極による通電では、同じ負荷電流を流したとしても、薬物を有効に投与する電流が異なり、負荷電流から薬物送達量を正確に予測できなかった。すなわち、従来では、負荷電流等の定電流測定値により薬物送達量を予測していたが、実際には個体毎に吸収される薬物送達量が異なり、ばらつきが生じ信頼性に欠けるという問題点を有していた。又、定期的に治療を行う場合、ばらつきが重なり、薬物送達量と治療効果とに差が生じて極めて信頼性に欠けるという問題点を有していた。特に、血中濃度の治療域と毒性域の近い薬物（セラピューティックウィンドウの狭い薬物等）の投与には、薬物送達量の正確な把握ができず、極めて細心の注意を払う必要があるという問題点を有していた。

【0004】本発明は上記従来の問題点を解決するもので、装置の構成が簡単で、皮膚や粘膜のインピーダンスの個体差の影響を低減し、一定量の生理活性物質を生体内に円滑に送達する薬理効果、安全性、信頼性及び量産性に優れたイオントフォレーシス用電源装置、及び、皮膚や粘膜のインピーダンスの個体差の影響を低減し、一定量の生理活性物質を生体内に円滑に送達する薬理効果に優れたイオントフォレーシス用電源装置の電流制御方法を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】この目的を達成するために本発明の請求項1に記載のイオントフォレーシス用電源装置は、関導子及び不関導子と、を備え、関導子と不関導子間の生体内にパルス電圧／電流を印加するパルス脱分極型のイオントフォレーシス用電源装置であって、パルス電圧／電流の印加時に関導子と不関導子との間に流れる印加電流値とパルス電圧／電流の印加休止時に関導子と不関導子とが短絡されて生体内に充電された電荷が放電される放電電流値との差を有効電流値として測定する電流検出部と、パルス電圧の振幅を可変にして有効電流値を制御するフィードバック制御部と、を備えた構成を有している。請求項2に記載のイオントフォレーシス用電源装置は、請求項1において、電流検出部が、有効電流値を有効電圧値に変換し、フィードバック制御部

4

が、有効電圧値により、パルス電圧／電流の振幅にフィードバック制御を行う構成を有している。請求項3に記載のイオントフォレーシス用電源装置は、請求項2において、電流検出部が、有効電流値が変換された有効電圧値を略一定値に平滑化する平滑化抵抗を備えた構成を有している。請求項4に記載のイオントフォレーシス用電源装置は、請求項1乃至3の内いずれか1において、フィードバック制御部が、パルス電圧／電流のパルス周期又はパルスデューティ比を可変制御する構成を有している。請求項5に記載のイオントフォレーシス用電源装置は、請求項1乃至4の内いずれか1において、関導子と不関導子との間に、パルス電圧／電流が印加休止時に抵抗体を介して短絡させる脱分極回路部を備えた構成を有している。請求項6に記載のイオントフォレーシス用電源装置の電流制御方法は、関導子及び不関導子と、を備え、関導子と不関導子との間の生体内にパルス電圧／電流を印加するパルス脱分極型のイオントフォレーシス用電源装置の電流制御方法であって、パルス電圧／電流の印加時に関導子と不関導子との間に流れる印加電流値とパルス電圧／電流の印加休止時に関導子と不関導子とが短絡されて生体内に充電された電荷が放電される放電電流値との差を有効電流値として測定する有効電流測定ステップと、パルス電圧の振幅を可変にして有効電流値を制御するフィードバック制御ステップと、を備えた構成を有している。

【0006】ここで、有効電流とは、パルス電圧／電流の印加時に関導子と不関導子との間の生体内に流れる印加電流値と、パルス電圧／電流の印加休止時に関導子と不関導子とが短絡されて生体内の分極容量Cに充電された電荷が放電される放電電流値との差を有効電流値として定義する。すなわち、印加電流値は、パルス電圧／電流の通電時は、生体内の分極容量Cに蓄えられる充電電流値とオーム抵抗R1、分極抵抗R2を流れる有効電流値の総和である。又、放電電流値は、オーム抵抗R1、分極抵抗R2へ流れる電流が存在するが極めて微小であり、殆どの電流は電源側のスイッチSWを通して放電される。要するに、負荷した電流である印加電流値Imのすべてが皮膚間の生体内に流れる有効な電流ではなく、生体内に有効に流れる有効電流Ieは、 $I_e = I_m - I_c$ として表すことができる。但し、 I_c は分極容量Cに充電される充電電流値である。従って、有効電流値Ieを測定することにより、個体差によるばらつきを小さくし、実際に生体内への薬物到達量を精度よく計測することができる。

【0007】イオントフォレーシス用電源装置に用いられる生理活性物質としては、モルヒネ、フェンタニル、ペチジン、コデイン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、エプタゾシン、ペンタゾシンなどの中枢性鎮痛薬やインスリン、カルシトニン、カルシトニン関連遺伝子ペプチド、バソプレッシン、デスマプレッシン、プロチレ

10

20

30

40

50

リン (TRH), 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH), 黄体形成ホルモン放出因子 (LH-RH), 成長ホルモン放出ホルモン (GRH), 神経成長因子 (NGF) 及びその他の放出因子, アンギオテンシン (アンジオテンシン), 副甲状腺ホルモン (PTH), 甲状腺刺激ホルモン (TSH, サイロトロピン), 卵胞刺激ホルモン (FSH), 黄体形成ホルモン (LH), プロラクチン, 血清性性腺刺激ホルモン, 胎盤性性腺刺激ホルモン (HCG), 成長ホルモン, ソマトスタチン, ソマトメジン, グルカゴン, オキシトシン, ガストリン, セクレチン, エンドルフィン, エンケファリン, エンドセリン, コレストキニン, ニュウロテンシン, インターフェロン, インターロイキン, トランスフェリン, エリスロポエチン, スーパーオキシサイドデスモターゼ (SOD), 顆粒球刺激因子 (G-CSF), パソアクティブ インテスティナルポリペプチド (VIP), ムラミルジペプチド, コルチコトロピン, ウロガストロン, h-A NP等のペプチド類, カルマバゼピン, クロルプロマジン, ジアゼパム, ニトラゼパム等の精神安定剤, プレオマイシン, アドレマイシン, 5-フルオロウラシル, マイトマイシン等の抗悪性腫瘍薬, ジギタリス, ジゴキシン, ジギトキシン等の強心症薬, エストラジオール, テストステロン等の性ホルモン, レセルピン, クロニジン等血圧降下剤が考えられるがこれに限定はされない。

【0008】イオントフォレーシス用電源装置の電源部としては、マンガン乾電池, アルカリ乾電池, リチウム電池, ユニカド電池, 酸化銀電池, 水銀電池, 空気電池, アルカリ・マンガン電池, プラスチック電池等及びそれらをボタン状やペーパー状に加工したボタン状電池, シート状電池等が好適に使用される。

【0009】イオントフォレーシス用電源装置のフィードバック制御部としては、電源部からの電圧を用いて設定される基準電圧のもとに、電流検出回路部において測定される有効電流値を電圧変換してフィードバック制御を行い、生体内への電圧を制御し生体内に流れる有効電流を略一定に制御する。又、基準電圧をCPU (中央演算処理装置) 等を用いて可変制御することにより、薬物や個体の容量や抵抗値、症状等の差に応じて制御できるので、極めて効果的である。出力回路の電圧をパルス変調するものとしては、パルス発振を行う発振器回路部が用いられ、パルス周期又はパルスのデューティ比等を変更制御することにより、有効電流値を制御することもできる。又、パルス発振器は、パルス電圧の立上り立下り時に人体に流れる大きなピーク電流を制限するための出力制限回路を設けたものであってもよい。

【0010】脱分極回路部に用いられるスイッチは、パルス電圧/電流の印加休止時に皮膚等の生体内に生じた分極電位をパルス脱分極により取り除くためのものであり、FETスイッチ等のトランジスタスイッチが用いられる。又、脱分極回路部に用いられる抵抗体とは、電流

値を電圧変換して測定するもの低抵抗値のものが用いられる。

【0011】イオントフォレーシス用電源装置の有効電流値は、通常、 $0.01 \sim 10 \text{ mA/cm}^2$ 、好ましくは $0.05 \sim 1 \text{ mA/cm}^2$ であり、電圧は、皮膚と関導子や不関導子との接触面積にもよるが、 $1 \sim 20 \text{ V}$ 程度、好ましくは $3 \sim 12 \text{ V}$ である。これにより、生体内に流される電流による痛みを抑制しつつ、有効に薬剤を生体内に注入することができる。

【0012】関導子や不関導子に用いられる電極の材料としては、特に限定はされないが、例えば分極性電極の白金, チタン, 炭素等が用いることができ、又、非分極性電極の銀/塩化銀等を用いてもよい。

【0013】この構成によって、パルス電圧/電流の印加時に関導子と不関導子との間に流れる印加電流値とパルス電圧/電流の印加休止時に関導子と不関導子とが短絡されて生体内に充電された電荷が放電される放電電流値との差を有効電流値として測定する電流検出部と、パルス電圧の振幅を可変にして有効電流値を制御するフィードバック制御部と、を備えていることにより、有効電流値の測定が、極めて正確に生体内に流れる電流値として把握され、フィードバック制御部により薬物送達量の個体差を著しく減少させる。特に、予め設定する薬物送達量を精度良く制御できるので、安全かつ有効に生理活性物質を投与することを可能とし、薬理効果を著しく向上できるとともに、薬物送達量を精度良く管理できるので、効果的な薬物投与を実現することができる。特に、血中濃度の治療域と毒性域の近い薬物 (セラピューティックウィンドウの狭い薬物等) の投与に、薬物送達量の正確な把握ができ、安全性及び信頼性を向上させることができる。又、パルス脱分極型により、皮膚や粘膜に対して電気的刺激を著しく低減できるので、薬物の投与を効果的に行うことができる。更に、電流検出部が、有効電流値を有効電圧値に変換し、フィードバック制御部が、有効電圧値によりパルス電圧/電流の振幅にフィードバックを懸ける構成により、基準電圧発生による電圧比較が可能で、回路構成が極めて簡単になり、装置の小型化を実現することができる。電流検出部が、有効電流値が変換された有効電圧値を略一定値に平滑化する平滑化回路を備えているので、フィードバック制御において、コンパレータ等を用いる際、有効電圧値を常時比較させて安定したフィードバック制御ができ、パルス電圧の振幅等の局所的変動が小さく、皮膚や粘膜に対して電気的刺激を著しく低減することができる。フィードバック制御部が、パルス電圧のパルス振幅又はパルス周期又はパルスデューティ比を可変制御することにより、通電時に分極容量Cに充電する時間と印加休止時に分極容量Cに蓄積された電荷を放電する時間を、生体内の分極容量Cの大きさに応じて最適にすることができ、有効電流の測定精度を所定の範囲内に抑えることができ、薬物送

10

20

30

40

50

達量の正確な測定ができ、安全性及び信頼性を向上させることができ、薬物送達量の制御を速やかに行うことができる。パルス電圧／電流が印加休止時に、関導子と不関導子との間を抵抗体を介して短絡させる脱分極回路部を備えていることにより、抵抗体を流れる電流を電圧に変換することができ、回路を容易に構成することができ、装置の小型化を実現することができる。パルス電圧／電流の印加時に関導子と不関導子との間に流れる印加電流値とパルス電圧／電流の印加休止時に関導子と不関導子とが短絡されて生体内に充電された電荷が放電される放電電流値との差を有効電流値として測定する電流検出ステップと、パルス電圧の振幅を可変にして有効電流値を制御するフィードバック制御ステップと、を備えていることにより、予め設定する薬物送達量を精度良く制御できるので、安全かつ有効に生理活性物質を投与することを可能とし、薬理効果を著しく向上できるとともに、薬物送達量を精度良く管理できるので、効果的な薬物投与を実現することができる。

【0014】

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施の形態について、図面を参照しながら説明する。図1は本発明の一実施形態における有効電流制御型パルス脱分極型のイオントフォレーシス用電源装置の構成を示すブロック回路図である。1は本発明の一実施形態の有効電流制御型パルス脱分極型のイオントフォレーシス用電源装置であり、パルス電圧の印加時に関導子と不関導子との間に流れる印加電流値と、パルス電圧の印加休止時に関導子と不関導子とが短絡されて生体内に充電された電荷が放電される放電電流値との差である有効電流値の測定を行い、パルス電圧の振幅を可変にして有効電流値が略一定になるようにフィードバック制御を行う。2は関導子と不関導子の各電極間に電圧を印加するコイン電池或いはボタン電池等の小型電池からなる電源部、3は必要に応じて電源部2の電圧を昇圧し電源電圧以上の出力を得るための昇圧回路部、4は有効電流値を略一定の値に制御するための基準電圧発生部、5はフィードバック制御部である電圧制御部であり、後述の電圧変換回路部10からの電圧値が入力され基準電圧発生部4により設定された電圧値をもとに後述の出力回路部7への電圧値制御を行い有効電流値が設定値の70%～150%の範囲内になるように自動的にフィードバック制御を行う。6は昇圧回路部3から供給される電圧を1kHz～100kHz程度のパルス電圧にパルス変調する発振回路部であり、パルス周波数、パルスデューティ比を可変可能である。7は発振回路部6からの周波数及びパルスデューティ比に従いスイッチングを行い電圧制御部5から出力される電圧値をパルス電圧として出力する出力回路部、8は発振回路部6から出力されるパルス電圧の印加休止時と同時に関導子、不関導子との間を抵抗体を介して短絡し、関導子、不関導子の分極電位を脱分極するスイッチ部を有す

る脱分極回路部である。9は生体内に流れる有効電流値を測定する電流検出回路部、10は電流検出回路部9において測定された有効電流値を有効電圧値に変換する電圧変換回路部である。11は電圧変換回路部10により変換された有効電圧値を表示する表示部、12は関導子に接続されパルス電圧が負荷へ出力される出力端子、13は出力端子12と対をなし不関導子に接続される出力端子である。本実施形態では、有効電流値の制御は、電流検出回路部9で測定された有効電流値を電圧変換回路部10において電流／電圧変換して電圧制御部5へフィードバック制御を行い、生体内への出力電圧値を制御することで行っているが、場合によっては、有効電流値に相関する電圧値等を発振回路部6にフィードバックさせ、発振回路部6においてパルス周波数及びパルスデューティを可変させ通電時間を制御することで行うこともできる。

【0015】以上のように構成された本実施形態の有効電流制御型パルス脱分極型のイオントフォレーシス用電源装置について、以下その動作を説明する。まず、関導子と不関導子を人体の投与部位に貼着する。投与部位の関導子には薬物貯蔵層が内蔵されている。次に、イオントフォレーシス用電源装置1の主電源を入れる。次に、薬剤や患者等の症状及び体質等の状況に応じて基準電圧発生部4の基準電圧を設定することにより、投与部位に流れる有効電流値を設定する。次に、発振回路部6の周波数やデューティ比及びパルス電圧の通電時間を設定し、設計薬量の投与を開始する。ここで、有効電流測定ステップとして、電流検出回路部9において、有効電流値の測定が行われ電圧変換回路部10にて電流／電圧変換される。次に、フィードバック制御ステップとして、電圧変換回路部10にて電流／電圧変換された有効電圧値が電圧制御部5に入力され、電圧制御部5によりフィードバック制御が行われ、有効電流値を所定の値に制御して所定の薬物の投与量が管理される。投与終了後は、イオントフォレーシス用電源装置1のパルス出力電圧が自動的に切れ、関導子と不関導子を投与部位から離すことにより治療を終える。尚、投与中、脱分極回路部8は発振回路部6から出力されるパルス電圧の立下り／立上りを検知して自動的にオン／オフされ、この脱分極回路部8のオン時に関導子と不関導子の間が抵抗体を介して放電され分極電位が脱分極される。次に、本発明の一実施形態におけるイオントフォレーシス用電源装置の電流検出部9の測定位置について、以下図2を用いて説明する。図2は本発明の一実施形態におけるイオントフォレーシス用電源装置の電流検出部の電流測定図である。

【0016】図2において、A1、A2、A3、A4、A5は生体内への有効電流値を測定可能な電流検出部、SWはパルス脱分極を行うためのスイッチである。通電時は、スイッチSWはAと接合し、脱分極時はBと接合する。電流検出部A1とA3又はA2とA3で電流を測



定し有効電流を計算するか、A4又はA5で有効電流値を測定する。特に、A4又はA5の電流検出部で測定することにより、電流検出部を1つで構成することができ、装置を極めて簡単にすることができ、小型化を実現することができる。以下本発明の一実施形態におけるイオントフォレーシス用電源装置の出力端子12の電圧及び電流波形について、説明する。図3(a)は本発明の一実施形態におけるイオントフォレーシス用電源装置の出力端子の出力電圧波形図であり、図3(b)はその出力端子の電流波形図である。図3(b)において、Aの領域はパルス電圧が印加された際に生体内に流れる印加電流値であり、Bの領域はパルス脱分極において放電される分極容量Cに蓄積されていた放電電流値である。このAの印加電流値とBの放電電流値との差が有効電流値であり、この有効電流値を管理することにより、予め設定する薬物送達量を精度良く制御でき、安全かつ有効に生理活性物質を投与することを可能にし、薬理効果を著しく向上させることができる。

【0017】

【実施例】以下、本発明の一実施例について、図面を参照しながら説明する。図4は本発明の一実施例の有効電流制御型パルス脱分極型のイオントフォレーシス用電源装置の回路図である。ここで、図4は図1のブロック図を具体的に示す回路図である。21は電源部2である回路電源用バッテリー、22は電源平滑用コンデンサ、23は基準電圧を生成するための電流制限用抵抗、24は基準電圧発生部4である基準電圧を生成するツェナーダイオード、25は電圧制御を行うための電圧比較用コンパレータ、26、27は昇圧回路部3を構成し回路電源用バッテリー21の電圧を昇圧する倍電圧生成用ダイード、28は発振回路部6をインバータ、抵抗及びコンデンサを用いて構成した発振回路であり、抵抗とコンデンサの定数選択により、パルス電圧のデューティ比が決定される。29、30は電圧比較用コンパレータ25からの出力電圧をもとに生体内に印加するパルス電圧の振幅を制御する電圧制御部5を構成する出力制御用トランジスタ、31、32は出力制御用トランジスタ電圧29、30等により制御された電圧をパルスに切り換えて生体内にパルス電圧を印加する出力回路部7を構成するパルス出力用トランジスタである。33はパルス脱分極を行う脱分極回路部8を構成する脱分極用トランジスタである。34は薬剤を投与する生体内である負荷、35は有効電流値を電圧として測定するための電流/電圧変換用抵抗、36は有効電流を蓄積して測定する有効電流測定用コンデンサ、37は有効電流測定用コンデンサ36に充放電される有効電圧値を略一定値に平滑化する平滑化抵抗であり、有効電流測定用コンデンサ36と電流/電圧変換用抵抗35とともに平滑化回路を構成する。ここで、有効電流測定用コンデンサ36による有効電圧値が電圧比較用コンパレータ25に入力される。これによ

り、ツェナーダイオード24による基準電圧値と有効電流測定用コンデンサ36による有効電圧値の比較により有効電流値が出力電圧にフィードバック制御され、有効電流値が略一定に制御される。

【0018】以上のように構成された本発明の一実施例の有効電流制御型パルス脱分極型のイオントフォレーシス用電源装置の回路図において観測される電圧/電流波形について、以下に説明する。図5(a)は本発明の一実施例のイオントフォレーシス用電源装置の回路図(第4図)におけるA地点での電圧波形図であり、図5

(b)はA地点での電流波形図であり、図5(c)はB地点での電圧波形図であり、図5(d)はC地点での電圧波形図である。このように、C地点での電圧波形は、平滑化抵抗により、有効電圧値が略一定に測定される。以上のように構成された本発明の一実施例の有効電流制御型パルス脱分極のイオントフォレーシス用電源装置と従来の定電流制御型パルス脱分極のイオントフォレーシス用電源装置において、以下カルシトニンのイオントフォレーシス投与を行い、カルシトニンの血清中濃度の比較実験を行った。

【0019】(実験例) 実施例の有効電流制御型パルス脱分極のイオントフォレーシス装置を用いて、有効電流を0.7mAと略一定になるように2時間通電を行った。ビーグル犬(体重約10kg)3匹にペントバルビタールナトリウムを麻酔した後、サーモンカルシトニンをイオントフォレーシス投与した。投与した関導子側(+極)製剤は、銀電極、薬物保持膜、不織布、陽イオン交換膜からなり薬物保持膜上にサーモンカルシトニン(250単位)を含んでいる。この関導子側製剤をイヌの口腔へ投与した。一方、銀/塩化銀電極、食塩含有ポリビニルアルコールからなる不関導子側製剤をイヌの耳へ適用した。イオントフォレーシス装置により有効電流制御型パルス脱分極を通電後、経時的に採血し、血清中のサーモンカルシトニン濃度を市販のラジオイムノアッセイキットで測定した。その測定結果を図6に示した。ここで、測定データは、2時間通電した後、更に無通電状態で3時間までの血清中のサーモンカルシトニン濃度値の変化を示す。

【0020】(比較例) 比較例として、実験例の有効電流制御型パルス脱分極型のイオントフォレーシス用電源装置の代わりに定電流制御型パルス脱分極のイオントフォレーシス装置により定電流(1.5mA)で2時間通電し、カルシトニンの最高血清中濃度(いずれの個体でも0.5時間目)を測定した。その測定結果を図7に示した。この図6及び図7から明らかなように、実験例では最高血清中濃度(いずれの個体でも0.5時間目)の最も高い個体では860pg/ml、最も低い個体では691pg/ml(780±49(平均±SE(分散), n(サンプル数)=3))と、その差は約1.2倍と個体差が極めて小さかった。又、その他の時間の血

清中のサーモンカルシトニン濃度についても、図6に示すように個体間の差は極めて小さかった。一方、比較例の従来の定電流法(1.5mA)で通電した場合は、図7に示すように、最高血清中濃度(いずれの個体でも0.5時間目)の最も高い個体で1059pg/ml、最も低い個体で95pg/ml(525±283(平均±SE, n=3))と個体差が非常に大きく10倍以上もあった。このことから、有効電流制御型パルス脱分極型のイオントフォレーシス装置は、従来の定電流制御型パルス脱分極型のイオントフォレーシス装置に比べて生理活性物質の吸収の個体差を減少させる方法として極めて有効であることが判明した。以上のように本実施例によれば、有効電流値の測定が、極めて正確に生体内に流れる電流値として把握され、フィードバック制御部により薬物送達量の個体差を著しく減少させ、予め設定した薬物送達量を確実に制御できるので、安全かつ有効に生理活性物質を投与することを可能としたので、薬理効果を著しく向上させることができる。

【0021】

【発明の効果】以上のように本発明は、関導子と不関導子との間に流れる有効電流値を測定する電流検出部と、パルス電圧の振幅を可変にして有効電流値を制御するフィードバック制御部と、を備えたので、薬物送達量の個体差を著しく減少させ、予め設定した薬物送達量を確実に制御でき、安全かつ有効に生理活性物質を投与し、薬理効果に優れたイオントフォレーシス用電源装置を提供することができる。特に、血中濃度の治療域と毒性域の近い薬物(セラピューティックウィンドウの狭い薬物等)の投与に、薬物送達量の正確な把握ができ、安全性に優れたイオントフォレーシス用電源装置を実現することができる。又、装置の構成が簡単で、小型化が実現でき、量産性に優れたイオントフォレーシス用電源装置を実現することができる。関導子と不関導子との間に流れる有効電流値を測定する電流検出ステップと、パルス電圧の振幅を可変にして有効電流値を制御するフィードバック制御ステップと、を備えたので、薬物送達量の正確な把握ができ、薬理効果に優れたイオントフォレーシス用電源装置の電流制御方法を実現することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の一実施形態における有効電流制御型パルス脱分極型のイオントフォレーシス用電源装置の構成を示すブロック回路図

【図2】本発明の一実施形態における有効電流制御型パルス脱分極型のイオントフォレーシス用電源装置の電流検出部の電流測定模式図

【図3】(a)本発明の一実施形態における有効電流制御型パルス脱分極型のイオントフォレーシス用電源装置の出力端子における電圧波形図

(b)本発明の一実施形態における有効電流制御型パルス脱分極型のイオントフォレーシス用電源装置の出力端

子における電流波形図

【図4】本発明の一実施例における有効電流制御型パルス脱分極型のイオントフォレーシス用電源装置の構成例を示す回路図

【図5】(a)本発明の一実施例における有効電流制御型パルス脱分極型のイオントフォレーシス用電源装置の回路図におけるA地点での電圧波形図

(b)本発明の一実施例における有効電流制御型パルス脱分極型のイオントフォレーシス用電源装置の回路図におけるA地点での電流波形図

(c)本発明の一実施例における有効電流制御型パルス脱分極型のイオントフォレーシス用電源装置の回路図におけるB地点での電圧波形図

(d)本発明の一実施例における有効電流制御型パルス脱分極型のイオントフォレーシス用電源装置の回路図におけるC地点での電圧波形図

【図6】実験例1における有効電流制御型パルス脱分極型のイオントフォレーシス用電源装置を用いて測定したカルシトニン血清中濃度

【図7】比較例1における定電流制御型パルス脱分極型のイオントフォレーシス用電源装置を用いて測定したカルシトニン血清中濃度

【図8】皮膚を電氣的に示す等価回路

【図9】従来の定電流制御型パルス脱分極型のイオントフォレーシス用電源装置における電流検出の測定模式図

【符号の説明】

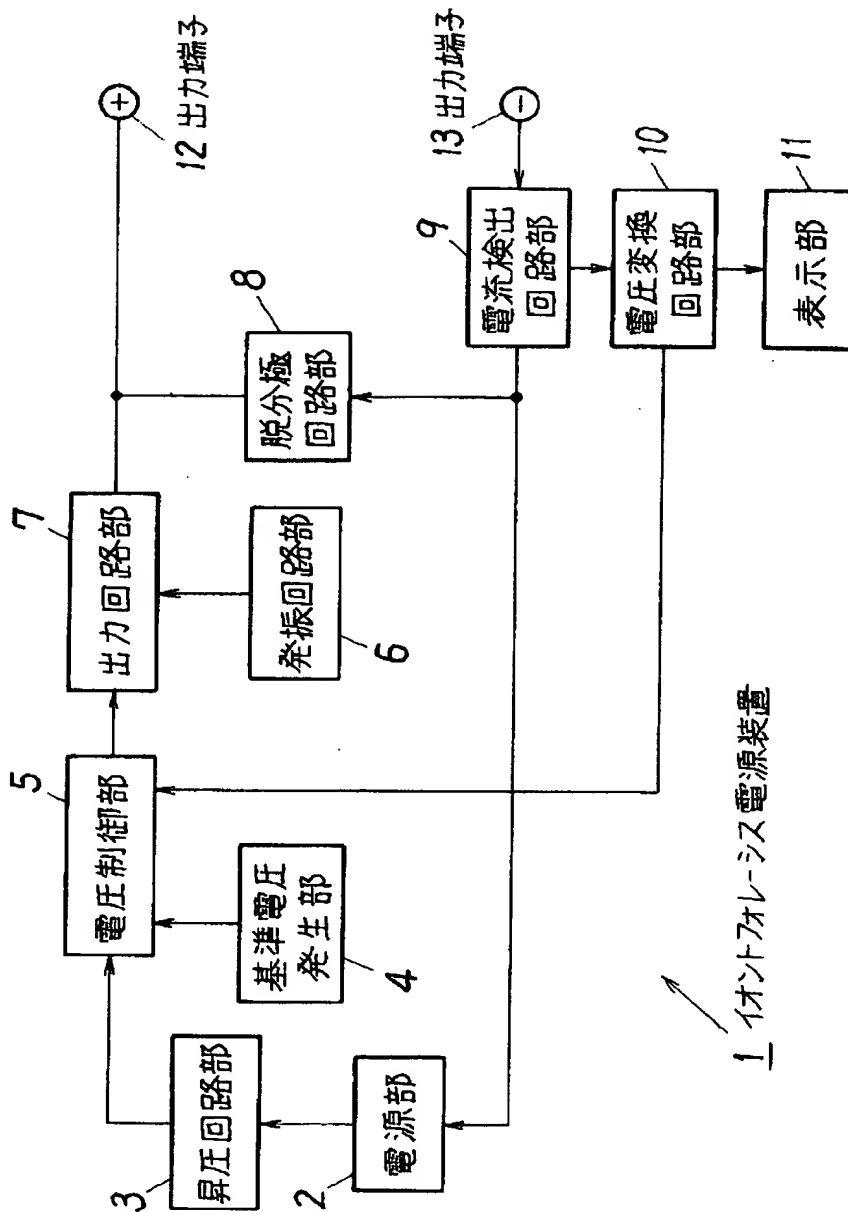
- 1 本発明の一実施形態のイオントフォレーシス用電源装置
- 2 電源部
- 3 昇圧回路部
- 4 基準電圧発生部
- 5 電圧制御部(フィードバック制御部)
- 6 発振回路部
- 7 出力回路部
- 8 脱分極回路部(スイッチ部)
- 9 電流検出回路部
- 10 電圧変換回路部
- 11 表示部
- 12, 13 出力端子
- 21 回路電源用バッテリー
- 22 電源平滑用コンデンサ
- 23 電流制限用抵抗
- 24 ツェナーダイオード
- 25 電圧比較用コンパレータ
- 26, 27 倍電圧生成用ダイード
- 28 発振回路
- 29, 30 出力制御用トランジスタ
- 31, 32 パルス出力用トランジスタ
- 33 脱分極用トランジスタ
- 34 負荷

- 3 5 電流／電圧変換用抵抗
- 3 6 有効電流測定用コンデンサ

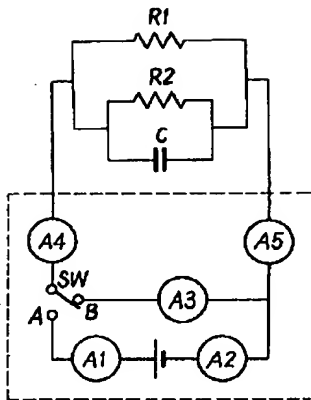
* 3 7 平滑化抵抗

*

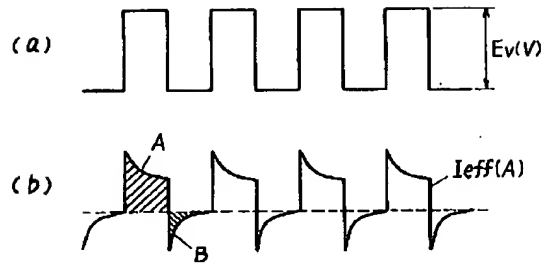
【図 1】



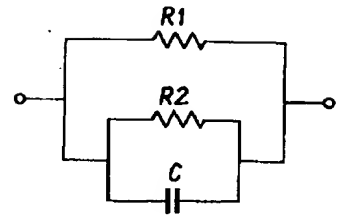
【図2】



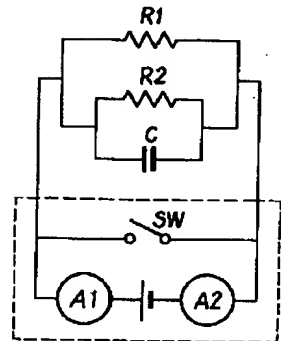
【図3】



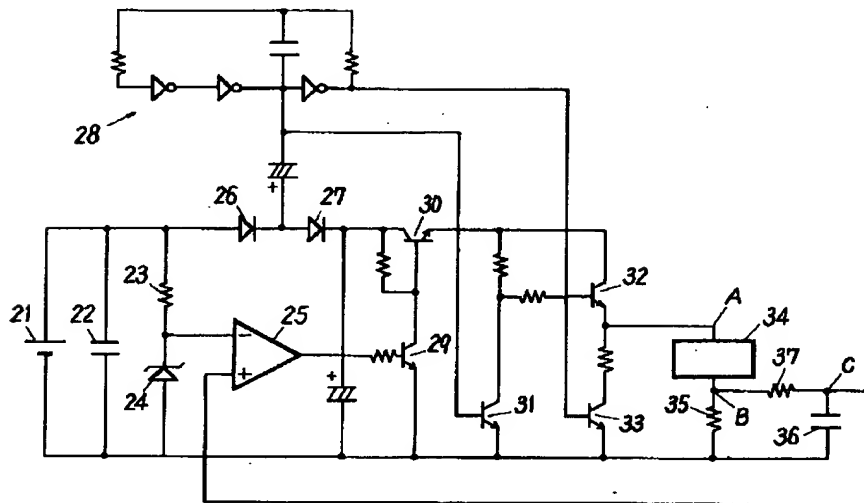
【図8】



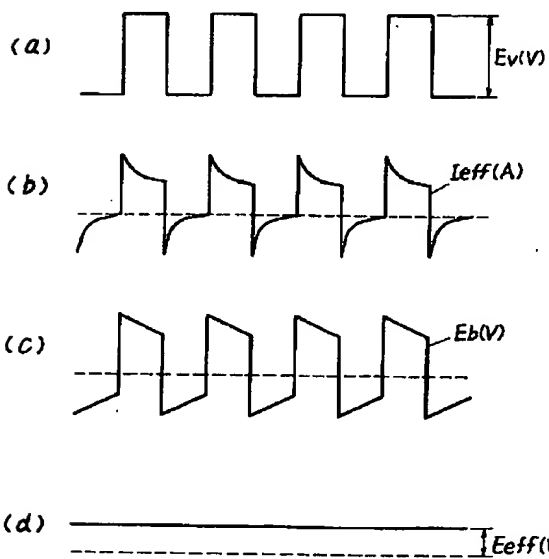
【図9】



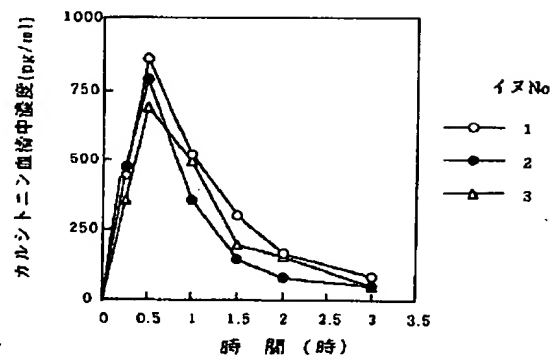
【図4】



【図5】



【図6】



【図7】

